

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

5. Februar 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Niraparib
(erneute Nutzenbewertung)**

**veröffentlicht am 15. Januar 2020
Vorgangsnummer 2019-10-15-D-496
IQWiG Bericht Nr. 867**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Niraparib (Zejula®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Niraparib (Zejula®) ist einer von drei zugelassenen PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Niraparib ist zugelassen für die Erhaltungstherapie bei rezidivierten Patientinnen mit gering differenziertem, serösem Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die erneut auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, d. h. eine komplette oder partielle Remission erreicht haben. Die erste frühe Nutzenbewertung von Niraparib war im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt worden. Der G-BA hatte damals einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, aber darauf hingewiesen, dass er „das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht ... zu unterstellenden Zusatznutzens ... derzeit als nicht quantifizierbar einstuft.“ Der Umsatz von Niraparib hat inzwischen die im AMNOG festgelegte Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro überschritten, so dass ein erneutes Verfahren eingeleitet werden musste. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Olaparib oder beobachtendes Abwarten	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist NOVA, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Niraparib-Arms.
- Die Daten aus der ersten Nutzenbewertung haben sich bestätigt, dazu sind Daten zur Therapiesicherheit gekommen. Niraparib führt sowohl bei Patientinnen mit als auch ohne BRCA1/2-Mutationen zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,27 bzw. 0,45.
- Niraparib führt in der bisherigen Auswertung nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, der Median der Gesamtüberlebenszeit wurde in beiden Studienarmen bisher nicht erreicht.
- Niraparib führt zu einer deutlichen Verlängerung der TWiST (Time without Toxicity and Symptoms). Das ist vor allem in der Rezidivsituation sehr patientenrelevant.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt bei 74,1%, die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen bei 14,7%. Die Mehrzahl schwerer Nebenwirkungen von Niraparib ist hämatologisch, ohne klinische Symptomatik und therapeutische Konsequenz, auch bei älteren Patientinnen (>70 Jahre).

Mit Niraparib, Olaparib und Rucaparib sind jetzt drei wirksame PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie von Patientinnen mit rezidiviertem, epitheliale Ovarialkarzinom, die erneut auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, zugelassen. Die Wirksamkeit erscheint insgesamt vergleichbar.

2. Einleitung

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen

Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer hereditären BRCA-Keimbahnmutation haben – je nachdem, ob eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für ein Ovarialkarzinom. Außerdem erkranken sie etwa 20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne entsprechende genetische Belastung. Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus.

Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 42%. Im Stadium I ist die Therapie überwiegend kurativ. Auch in den Stadien II bis IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht, insbesondere auch im Hinblick auf die substanzielle Rate an Langzeitüberlebenden beim Ovarialkarzinomrezidiv.

Aufgrund fehlender Vorsorge-, Screening und Früherkennungsmethoden lassen sich aktuell nur über operative und medikamentöse Therapiekonzepte (zielgerichtete Therapien) die Ergebnisse der Patientinnen verbessern.

Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

3. Stand des Wissens

Aufgrund der überragenden Bedeutung platinhaltiger Chemotherapien beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom hatte sich in der Vergangenheit die Differenzierung in ein platinsensitives oder –resistentes Rezidiv mit einer fixen Grenze bei 6 Monaten etabliert. Die aktuelle S3-Leitlinie erweitert diese Einteilung unter klinischen Gesichtspunkten [2]. Sie weist daraufhin, dass eine alleinige Definition der Rezidivpopulationen ausschließlich über das platinfreie Therapieintervall unzureichend ist. Die Art der Rezidivbehandlung wird von weiteren Faktoren wie Patientinnenpräferenz, Alter, Belastbarkeit aber auch genetische Faktoren wie dem BRCA-Mutationsstatus und der zurückliegenden Gabe von antiangiogenetischen Substanzen oder PARP-Inhibitoren bestimmt. Bevacizumab ist in der Rezidivsituation als Erhaltungstherapie nur bei Patientinnen ohne Vorbehandlung mit Bevacizumab zugelassen. Die Rate des Einsatzes von Bevacizumab in der Erstdiagnose liegt etwa bei 80% in Deutschland, so dass für den Großteil der Patientinnen diese Therapie für die Rezidivsituation nicht zur Verfügung steht.

Nach der alten Definition wird ein Ovarialkarzinom als platinsensitiv definiert, wenn es primär auf eine platinhaltige Chemotherapie anspricht und frühestens nach 6 Monaten rezidiert. Als platinresistent sind Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Chemotherapie definiert. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei platinsensitivem Rezidiv (nach der alten Definition) eine der folgenden Therapien:

- Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab
- Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab
- Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Carboplatin/Paclitaxel
- Carboplatin/Gemcitabin

Eine Erweiterung der Therapieoptionen ergibt sich seit Ende 2014 durch die Zulassung von PARP – Inhibitoren. Sie verhindern, dass durch Zytostatika induzierte DNS-Schäden durch Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) repariert werden. Olaparib war der erste zugelassene PARP-Inhibitor. Der Zulassungsstatus von PARP-Inhibitoren in Europa ist in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Zulassungsstatus von PARP-Inhibitoren beim rezidierten Ovarialkarzinom

PARP Inhibitor	Indikation	BRCA-Status	Zulassung
----------------	------------	-------------	-----------

Niraparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Therapie	unabhängig	11/2017
Olaparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Therapie	BRCA 1/2 Mutation, Keimbahn und somatisch	1/2015
	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Therapie	unabhängig	5/2018
Rucaparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Therapie	unabhängig	6/2018
	Induktionstherapie nach 2 oder mehr Linien platinhaltiger Chemotherapie, wenn keine weitere platinhaltige Chemotherapie toleriert wird	BRCA 1/2 Mutation, Keimbahn und somatisch	

Für Olaparib zeigte sich 2018 nach ausreichend langer Beobachtungszeit eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu beobachtendem Verhalten. In der erneuten Nutzenbewertung wurde für Olaparib in dieser Indikation vom G-BA ein beträchtlicher Zusatznutzen festgelegt.

Niraparib ist ein niedermolekularer PARP-Inhibitor. Er hemmt PARP-1 und -2 selektiv sowohl in BRCA1/2-mutierten als auch in Zelllinien ohne BRCA1/2-Mutationen.

Daten zur Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, mäßig bis undifferenziertem, serösem Ovarialkarzinom nach erneutem Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie

Studienname / Erstautor / Jahr	PARP-Inhibitor	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Mirza, 2016 [3], Dossier	Niraparib	gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	203	5,5 vs 21,0 ⁶ 0,27 ⁷ p < 0,001	n.e. ⁸ vs n.e. 0,77 n.s. ⁹
		non-gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	350	3,9 vs 9,3 0,45 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,73 n.s.
Ledermann [4, 5, 6]	Olaparib	Alle	Placebo	Olaparib	265	4,8 vs 8,4 0,35 p < 0,001	27,8 vs 29,8 0,73 p = 0,021
		mBRCA1/2 ⁵	Placebo	Olaparib	136	4,3 vs 11,2 0,18 p < 0,0001	30,2 vs 34,9 0,62 p = 0,021
Coleman [7]	Rucaparib	alle	Placebo	Rucaparib	564	5,4 vs 10,8	n.e vs 29,6

						0,36 p < 0,0001	0,88 n. s.
		mBRCA1/2 ⁵	Placebo	Rucaparib	196	5,4 vs 16,6 0,23 p < 0,0001	

¹ N - Anzahl Patienten; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ gBRCA1/2 – BRCA1 und 2 in germline (nicht mutiert), mBRCA1/2 – BRCA1 oder 2 mutiert (Keimbahn oder somatisch), non-gBRCA1/2 – BRCA1 und 2 nicht in germline (mutiert); ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Niraparib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht genau unserem Vorschlag in der Stellungnahme zum ersten Verfahren zu Niraparib vom 5. April 2018. Aufgrund der zwischenzeitlich publizierten Daten zur Gesamtüberlebenszeit empfehlen wir jetzt Olaparib als Standardtherapie.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ENGOT-OV16/NOVA, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, abgekürzt NOVA. Die Patientinnen wurden in 2 Gruppen kategorisiert:

- gBRCA1/2 Patientinnen mit BRCA1 und 2 in Keimbahnkonfiguration (germline)
- non-gBRCA1/2 Patientinnen mit BRCA1 und 2 nicht in Keimbahnkonfiguration (non-germline)

Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Niraparib-Arms. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journal publiziert [3, 8, 9].

Letzter Datenschnitt war der 30. Mai 2016, ein finaler Datenschnitt liegt noch nicht vor.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. In beiden Kohorten fand sich kein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Niraparib. Allerdings wurde in beiden Studienarmen der Median der Überlebenszeit noch nicht erreicht.

Es ist unklar, ob angesichts der langen Überlebenszeit nach Krankheitsprogress und angesichts der niedrigen Patientenzahlen, z. B. 65 Patientinnen im Placebo-Arm der gBRCA1/2-Kohorte, eine ausreichende Sicherheit für belastbare Aussagen zur Gesamtüberlebenszeit erzielt werden kann.

Daten zur Postprogressionstherapie fehlen im Dossier.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das progressionsfreie Überleben ist patientenrelevanter Endpunkt beim Ovarialkarzinom, da ein Rezidiv und eine Progression meist mit erheblichen Symptomen, wie Aszites, Pleuraergüssen, Subileus und Ileus assoziiert ist und

eine unmittelbare zytostatische Therapie mit erheblichem, negativem Einfluss auf die Lebensqualität assoziiert ist. Die Analyse mit dem TWiST-Score beschreibt dies sehr gut.

Sowohl in der gBRCA- als auch in der non-gBRCA-Kohorte fand sich ein sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Niraparib.

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist unabhängig von der Qualität der Remission nach der Induktionstherapie [8].

Der pharmazeutische Unternehmer hat zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression und die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ausgewertet. Diese waren sekundäre Endpunkte der Zulassungsstudie. Bei beiden Zielgrößen und in beiden Studienkohorten zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Niraparib.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der generischen EQ-5D-Skala und mittels des FACT-Fragebogens für das Ovarialkarzinom (FOSI) erhoben. In beiden Analysen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Zwischenzeitlich liegt auch eine Analyse der Time without Symptoms or Toxicity (TWiST) vor [9]. Sie ist ein Maß für die Zeit, innerhalb die Patienten keine Progression und keine Toxizität erlebt. In der gBRCAmut-Kohorte wiesen die Patientinnen unter Niraparib eine TWiST von **3,83** vs **0,88** Jahren im Placebo-Arm auf, in der non-gBRCAmut-Kohorte von **2,46** vs **0,02** Jahren [9].

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 74,1% in den Niraparib-Armen versus 22,9% in den Placebo-Armen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Placebo ist hoch und weist auf die hohe Belastung durch die vorangehende Chemotherapie und die Erkrankung hin. Häufigste Nebenwirkungen von Niraparib im CTCAE Grad 3/4 waren Thrombozytopenie (33,8%), Anämie (25,3%), Neutropenie (19,6%), Fatigue (8,2%), Hypertonie (8,2%) und Übelkeit (3,0%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 14,7% im Niraparib- und bei 2,2% im Placebo-Arm.

Eine zwischenzeitlich publizierte Subgruppen-Analyse zeigte, dass die Niraparib-Therapie auch bei Patientinnen im Alter >70 Jahren sicher ist [10, 11].

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Es fehlt ein methodischer Ansatz zur Auswertung von Parametern wie progressionsfreies Überleben von sehr langer Dauer oder von TWiST. Der Bericht des IQWiG wurde ohne ärztliche Experten und ohne Beteiligung von Patienten erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Niraparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [12, 13].

ESMO-MCBS v1.1 Niraparib Erhaltungstherapie: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Datenlage zu Niraparib bei Patientinnen im Rezidiv eines metastasierten Ovarialkarzinoms und gutem Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie hat sich seit der ersten frühen Nutzenbewertung nicht wesentlich geändert. Niraparib führt bei Patientinnen mit und ohne Nachweis einer BRCA1/2 Mutation zu einer sehr deutlichen und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Erfreulicherweise liegen inzwischen weitere Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudie vor. Sie zeigen, dass auch die Zeit ohne Symptome und Toxizität (TWiST) unter Niraparib um ein Mehrfaches gegenüber dem Kontrollarm verlängert wird [9]. Das progressionsfreie Überleben ist beim Ovarialkarzinom ein wissenschaftlich und klinisch relevanter Endpunkt, da die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Allgemeinen mit einer besseren Symptomkontrolle, wie Aszites, Subileus, Ileus und Schmerzen assoziiert ist. Diese Symptome haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen.

Niraparib führt nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, der Median der Überlebenszeit wurden in beiden Kohorten und in den vier Studienarmen nicht erreicht. Das ist relevant für die aktuelle Bewertung, nachdem für Olaparib nach längerer Nachbeobachtungszeit eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gezeigt wurde [6]. Leider liegt kein neuer Datenschnitt nach Mai 2016 vor, so dass die Daten zur Gesamtüberlebenszeit weiter unreif sind. Die Daten zum progressionsfreien Überleben sind sehr ermutigend und ähneln den Daten zu Olaparib. Es bleibt grundsätzlich unsicher, ob die statistische Power der Zulassungsstudie mit dem 2:1 Design ausreichend für den Nachweis von Unterschieden in der Gesamtmortalität ist. Dazu kommen konkurrierende Faktoren der Mortalität aufgrund der (erfreulicherweise) relativ langen Überlebenszeit nach Krankheitsprogress. Daten zu den Folgetherapien nach Krankheitsprogress werden im Dossier nicht vorgelegt und waren in ihrem Einsatz und ihrer Art nicht definiert.

Wir haben für Patientinnen mit Rezidiv eines gering differenzierten, serösen Karzinoms der Ovarien, die erneut auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben, jetzt drei PARP-Inhibitoren zur Verfügung. Damit hat sich das Therapiespektrum für Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv erheblich verbessert.

7. Literatur

1. Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Auflage, 2019. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2019. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf
3. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al.: Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 375:2154-2164, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1611310](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310)
4. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 366:1382-1392, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1105535](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105535)
5. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 15:852-861, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1)
6. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 17:1579-1589, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30376-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30376-X)
7. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D et al.: Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 390 :1949-1961, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32440-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32440-6)
8. Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S et al.: Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in

- the ENGOT-OV16/NOVA Trial. J Clin Oncol 37:2968-2973, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.02238](https://doi.org/10.1200/JCO.18.02238)
9. Matulonis UA, Walter L, Notttrup TJ et al.: Niraparib Maintenance Treatment Improves Time Without Symptoms or Toxicity (TWiST) Versus Routine Surveillance in Recurrent Ovarian Cancer: A TWiST Analysis of the ENGOT-OV16/NOVA Trial. J Clin Oncol 37:3183-3191, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00917](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00917)
 10. Mirza RM et al.: Long-term safety assesement of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA Trial. Oral Communication 21st 1, European Gynecological Oncology Congress of the European Society of Gynecological Oncology, November 2-5, 2019 Athens, Greece
 11. Fabbro M, Moore KN, Dørum A et al.: Efficacy and Safety of Niraparib as Maintenance Treatment in Older Patients (≥ 70 Years) With Recurrent Ovarian Cancer: Results From the ENGOT-OV16/NOVA Trial. Gynecol Oncol 152:560-567, 2019. DOI: [10.1016/j.ygyno.2018.12.009](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.12.009)
 12. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
 13. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit PD Dr. Antonia Busse (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Dr. Jacek Grabowski (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Jalid Sehouli (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin) und Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe



Prof. Dr. med. Anton Scharl
Präsident

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



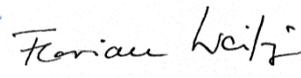
Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Prof. Dr. med. Jalid Sehouli
Vorsitzender